Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Jagellonischen Universität Krakau.

Ueber den Einfluss des Diphtheriegiftes auf den Kreislauf.

Von Doc. Dr. A. Beck und Dr. W. Słapa.

(Sep.-Abdruck aus der Wiener klin. Wochenschrift Nr. 18, 1895.)

Verlag von **Wilhelm Braumüller**, k. u. k. Hof- und Universitäts-Buchhändler in Wien.



Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Jagellonischen Universität Krakau.

Ueber den Einfluss des Diphtheriegiftes auf den Kreislauf.

Von Doc. Dr. A. Beck und Dr. W. Słapa.

Die Wichtigkeit der in letzter Zeit inaugurirten sogenannten ätiologischen Therapie der Infectionskrankheiten und speciell die Serumbehandlung der Diphtherie hat uns zur Aufstellung der Frage bewogen, ob und welche Wirkung das Blutserum gegen Diphtherie immunisirter Thiere auf den Kreislauf normaler Versuchsthiere ausübt.

Die ersten Versuche, wo wir dem Kaninchen grosse Mengen Diphtherieantitoxin (Höchst Nr. III) in die Vena jugularis einspritzten, zeigten uns aber, dass das Blutserum gegen Diphtherie immunisirter Thiere keinen nennenswerthen Einfluss auf den normalen Kreislauf ausübt.

Es stand aber sehr nahe die zweite Frage: welcher wäre der Einfluss des antitoxischen Blutserums auf den durch Diphtheriegift lädirten Blutkreislaufapparat? Zur Beantwortung der Frage war es nöthig, die Wirkung des Diphtheriegiftes auf den Blutkreislauf genau kennen zu lernen. In der uns zugänglichen Literatur fanden wir nur die pathologisch-anatomischen Verhältnisse berücksichtigt, nirgends aber directe hämodynamische Thierversuche, obwohl es klar liegt, dass eben solche Versuche eine richtige Beleuchtung des so schattigen Gegenstandes wie Diphtherieherztod liefern können.

Unsere Thierversuche über den Einfluss des Diphtheriegiftes auf den normalen Kreislauf waren anfangs so eingerichtet, dass wir einem Kaninchen, dessen Carotis mit dem Hürthle-schen Gummimanometer verbunden war, in die Vena jugularis Diphtherieculturen von bekannter sehr grosser Virulenz einspritzten.

Würde es sich gezeigt haben, dass nach Einführung solcher Culturen ins Blut alsogleich Kreislaufstörungen entstehen, so müssten diese Störungen der Wirkung des in den Culturen eingeschlossenen Giftes zugeschrieben werden, da es unmöglich wäre, die Production des Diphtheriegiftes durch die Bacillen im Organismus selbst in so kurzer Zeit anzunehmen.

Schon die ersten Versuche zeigten uns aber, dass die intravenöse Einführung grosser Mengen von Diphtherieculturen von sehr starker Virulenz im Laufe von einigen Stunden weder auf den Blutdruck, noch auf die Pulsfrequenz irgend welchen Einfluss ausübt.

Auch bei Anwendung eines reinen, durch Filtration gewonnenen Diphtheriegiftes statt der Culturen zeigte sich derselbe Erfolg. Nie wurde in den, der Injection nachfolgenden Stunden irgendwelche Kreislaufstörung beobachtet, obgleich das Gift direct in die Blutbahn gebracht wurde.

Die Versuche mussten deshalb anders gestaltet werden. Wir injicirten Diphtherieculturen oder reines Diphtheriegift von bekannter Virulenz Kaninchen subcutan (in einigen Versuchen auch intravenös) und erst am darauffolgenden Tage, kurze Zeit vor dem vermuthlich eintretenden Tode, wurde das Thier aufgebunden und die Registrirung des Blutdruckes begonnen.

Die bei diesen Versuchen gewonnenen Resultate waren einander so ähnlich, dass wir uns begnügen können, nur ein Versuchsprotokoll als Beispiel anzuführen:

Einem 2600 *g* schweren Kaninchen wurden 6 cm^3 Diphtheriegift subcutan injicirt (1 cm^3 desselben Giftes tödtet mittelschwere Meerschweinchen in 24 Stunden). 15 Stunden nach der Injection wird nach Verbindung der Halsarterie mit dem Manometer constatirt:

	Blutdruck			
	Maximum	Minimum	Puls	
9 Uhr — Minuten	97	89	180	
9 » 30 »	100	94	200	
9 » 50 »	91	87	—	
10 » — »	96	92	210	
10 » 35 »	89	83	200	
10 » 50 »	92	88	—	
11 » 15 »	91	85	220	
11 » 30 »	85	78	222	
11 » 40 »	74	63	195	Arhythmie
11 » 43 »	57	42	138	»
11 » 44 »	31	23	132	»

Im Laufe einer weiteren Minute fiel der Blutdruck auf Null herab, das Thier starb ohne Krämpfe.

Wie bereits erwähnt, verliefen alle (15) Versuche dem Geschilderten ganz ähnlich. Es waren nämlich nach der Aufbindung des Thieres keine Abnormitäten in der Blutdruckcurve zu beobachten, wenn der Versuch mindestens 30 Minuten bis zu einer Stunde vor dem Tode des Thieres wieder begonnen wurde. Erst sehr kurze Zeit vor dem Tode trat

Unregelmässigkeit der Herzaction und Sinken des Blutdruckes ein, die zum Tode führten.

Dieses plötzliche Auftreten von Circulationsstörungen ohne vorherige Vorboten erweckte manches Bedenken, ob nicht etwa das blosse Aufbinden und der Versuch selbst an einem durch das Diphtheriegift geschwächten Thiere nicht das Eintreten des Todes beschleunigt.

Gegen diese Bedenken sprach gleichwohl ein Versuch, wo trotz derselben Schädlichkeiten ein mit Diphtheriegift behandeltes Kaninchen nach drei Stunden währender Blutdruckregistrirung abgebunden werden musste, da keine Kreislaufstörung eintreten wollte und letztere erst vier Stunden später nach erneuerter Aufbindung plötzlich den Tod herbeiführte. Um aber jeden Zweifel darüber zu heben und um sich zugleich zu überzeugen, welchen Einfluss die Einspritzung von Diphtherieheilserum auf das Auftreten der Circulationsstörungen ausübt, führten wir noch einige Versuche aus, die wir kurz beschreiben wollen.

Zu jedem dieser Experimente wurden zwei gleich schwere (einmal zwei demselben Wurfe entstammende) Kaninchen verwendet. Beiden wurde gleichzeitig gleiche Mengen desselben Giftes unter die Haut injicirt und hienach einem entweder sogleich oder später Heilserum in die Blutbahn eingeführt. Nach Ablauf von zehn und etlichen Stunden wurden beide Thiere aufgebunden und beider Arteriendruck gleichzeitig registrirt.

Diese Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

Die Thiere, denen Diphtheriegift allein injicirt worden ist, gingen unter denselben Erscheinungen zu Grunde, die wir in den vorherigen Versuchen beobachtet haben. Diejenigen aber, die nebst dem Gifte auch Serum erhalten haben, ja sogar diejenigen, denen das Serum erst kurz vor Anfang des hämodynamischen Versuches eingeführt worden ist, trotzdem sie sich in denselben Verhältnissen befanden, wie erstere, starben entweder nicht (wenn das Serum gleichzeitig mit oder kurz nach dem Gifte injicirt wurde), oder überlebten sie so lange, dass es unmöglich war, durch die ganze Dauer das Experiment durchzuführen.

Bei der Erwägung der Ergebnisse, die aus den geschilderten Untersuchungen hervorgegangen sind, sehen wir von den Versuchen über die Wirkung des Diphtherieheilserums ab. Dasselbe übte gar keinen Einfluss auf den Mechanismus des Kreislaufes aus. Unser Interesse beanspruchen lediglich nur die aus jenen hervorgegangenen Untersuchungen über die Wirkung des Diphtheriegiftes selbst auf den Circulationsapparat. Dieselben führten uns, wie bereits erwähnt, zu folgenden Resultaten:

Unmittelbar nach Einführung des Diphtheriegiftes in den thierischen Organismus, gleichgiltig ob direct in den Kreislauf oder unter die Haut, können nicht die geringsten Störungen der Blutcirculation bemerkt werden. Dieselben treten erst später auf, erscheinen plötzlich und beruhen auf einer raschen Herabsetzung des Blutdruckes, Verlangsamung und Unregelmässigkeit des Pulses, welche kaum etliche Minuten bis zu einer halben Stunde vor dem Tode sich einstellen. Bis zu diesem kurzen Endstadium behielt sowohl die Blutdruckhöhe, wie auch die Frequenz der Herzschläge normale oder fast normale Werthe.

Unsere Versuchsergebnisse stimmen mit den klinischen Beobachtungen bei Menschen überein, bei denen im Verlaufe oder nach Ablauf der Diphtherie plötzlich Herzlähmung eintritt; dasselbe wird auch bei mit Diphtherie inficirten Thieren beobachtet. Der Tod tritt oft im Zustande scheinbar vollkommener Gesundheit plötzlich ein.

Dieses brüske Auftreten von Circulationsstörungen muss als specifische Wirkung des Diphtheriegiftes betrachtet werden.

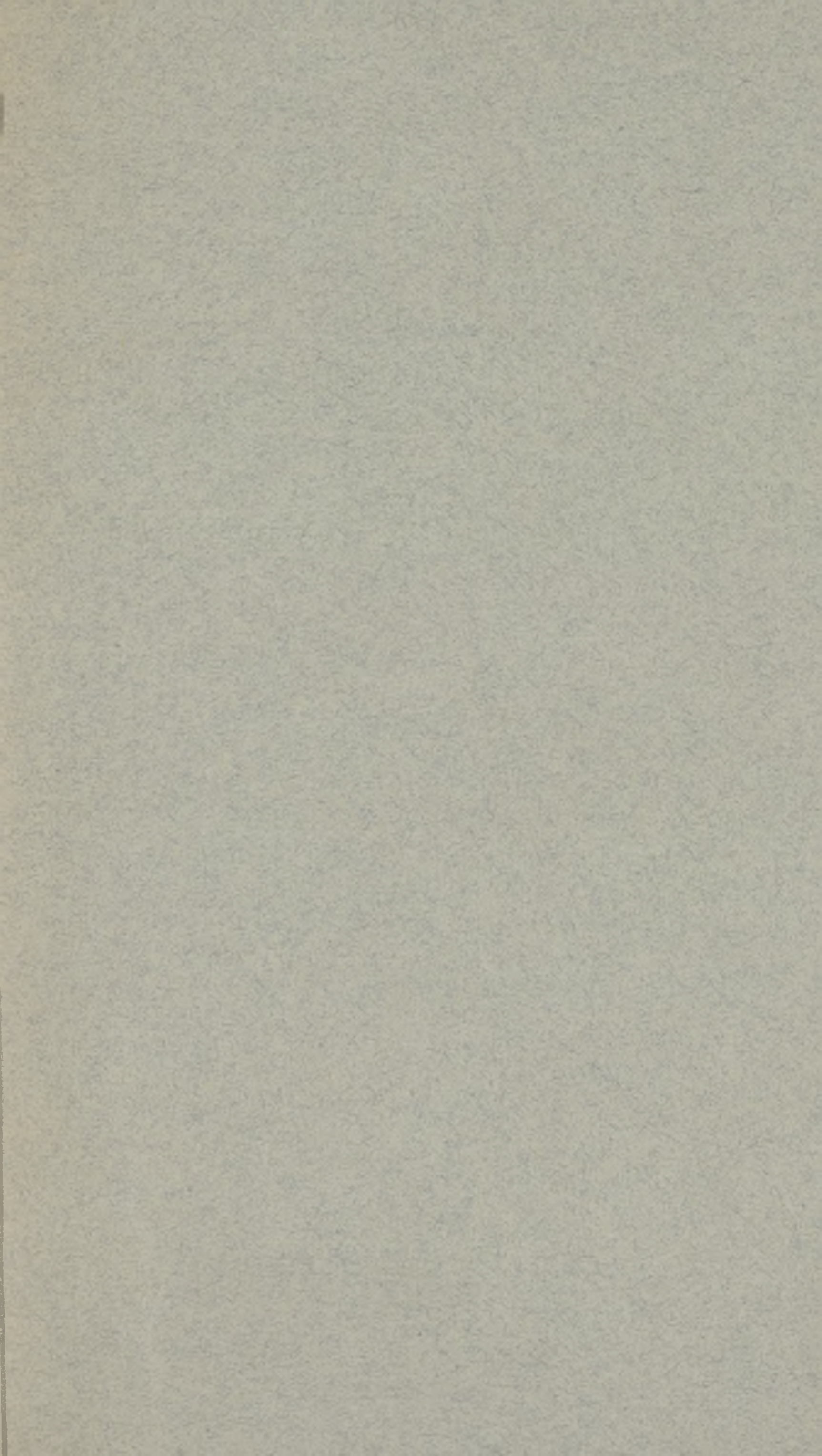
Dass die Circulationsstörungen einzig und allein auf plötzlicher Herzlähmung beruhen, beweisen sowohl die klinischen Beobachtungen, wie auch die bekannten pathologisch-anatomischen Befunde. Um aber diese Thatsache experimentell nachzuweisen und die Ueberzeugung zu gewinnen, ob die Herzlähmung wirklich primär und nicht die Folge einer Lähmung des Athmungs- oder des vasomotorischen Centrums ist, führten wir noch einige Versuche aus, die jeden Zweifel in dieser Hinsicht zu heben im Stande sind. Diese einfachen Versuche beruhten darauf, dass im Momente, in welchem in Folge einer Injection des Diphtheriegiftes der Blutdruck zu sinken begann, entweder künstliche Athmung angewendet wurde, oder wir die Aorta unterhalb des Zwerchfells unterbanden, oder endlich diese beiden Handgriffe gleichzeitig ausgeführt wurden. Würde die Herabsetzung des Blutdruckes nicht auf primärer Herzlähmung beruhen, sondern wäre sie die Folge einer Lähmung des Athmungs- oder des vasomotorischen Centrums, so müsste im ersten Falle künstliche Athmung dem Herzstillstande vorbeugen, in zweiten die Unterbindung der Aorta wenigstens für kurze Zeit den Blutdruck doch um ein Geringes heben. Die Versuche zeigten aber das Gegentheil. Weder künstliche Athmung, noch Unterbindung der Aorta waren im Stande, wenn auch für einen Augenblick den Blutdruck zu heben, oder auf gleicher Höhe zu erhalten; derselbe sank vielmehr ebenso wie bei den anderen Versuchen, wo das Thier sich selbst überlassen wurde, rasch herab.

Unsere Untersuchungen bestätigen somit die klinischen und experimentellen Beobachtungen, dass das Diphtheriegift auf das Herz einwirkt, indem es seine Thätigkeit aufhebt.

Beruht diese Wirkung lediglich auf anatomischen Veränderungen des Herzmuskels selbst oder seiner Nerven und Nervencentren, oder vielleicht darauf, dass unter dem Einfluss des Diphtherievirus andere schädliche Stoffe im Organismus sich bilden, die in bestimmter Menge angehäuft, erst als Herzgift wirken können? Diese Frage kann selbstredend auf Grund der geschilderten Versuche nicht entschieden werden. Dies eine kann mit Bestimmtheit behauptet werden, dass das Diphtheriegift direct in die Blutbahn gebracht, nicht unmittelbar wie ein anderes Herzgift, Dank seinem chemischen Gehalte, wirkt, da eine solche Wirkung sofort nach der Einspritzung ins Blut hervortreten müsste.

Da anatomische Veränderungen nicht auf einmal entstehen können, sondern sich allmälig entwickeln müssen, und wenn ferner solche retrograde Veränderungen an der Herzlähmung schuld wären, so müsste dies schon bedeutend früher auf der Blutdruckcurve seinen Ausdruck finden; wir müssen eher annehmen, dass die Herzlähmung Folge von Ernährungsstörungen in den den Herzmuskel innervirenden Nervencentren ist. Es wäre wohl möglich, dass während gewisse Centrengruppen, sei es im Herzen selbst oder im centralen Nervensystem, bereits ihre Function eingestellt haben, die anderen noch für die normale Herzthätigkeit genügen, und erst, wenn alle Centren oder deren grösster Theil angegriffen worden sind, plötzlich Herzlähmung eintritt. Weitere diesbezügliche Untersuchungen werden fortgeführt.

Zum Schlusse sprechen wir Herrn Prof. Bujwid für die Ueberlassung des nöthigen bacteriologischen Materials und Herrn Prof. Gluziński für den gütigen Beistand und seine Rathschläge unseren besten Dank aus.



Druck von Friedrich Jasper in Wien.